



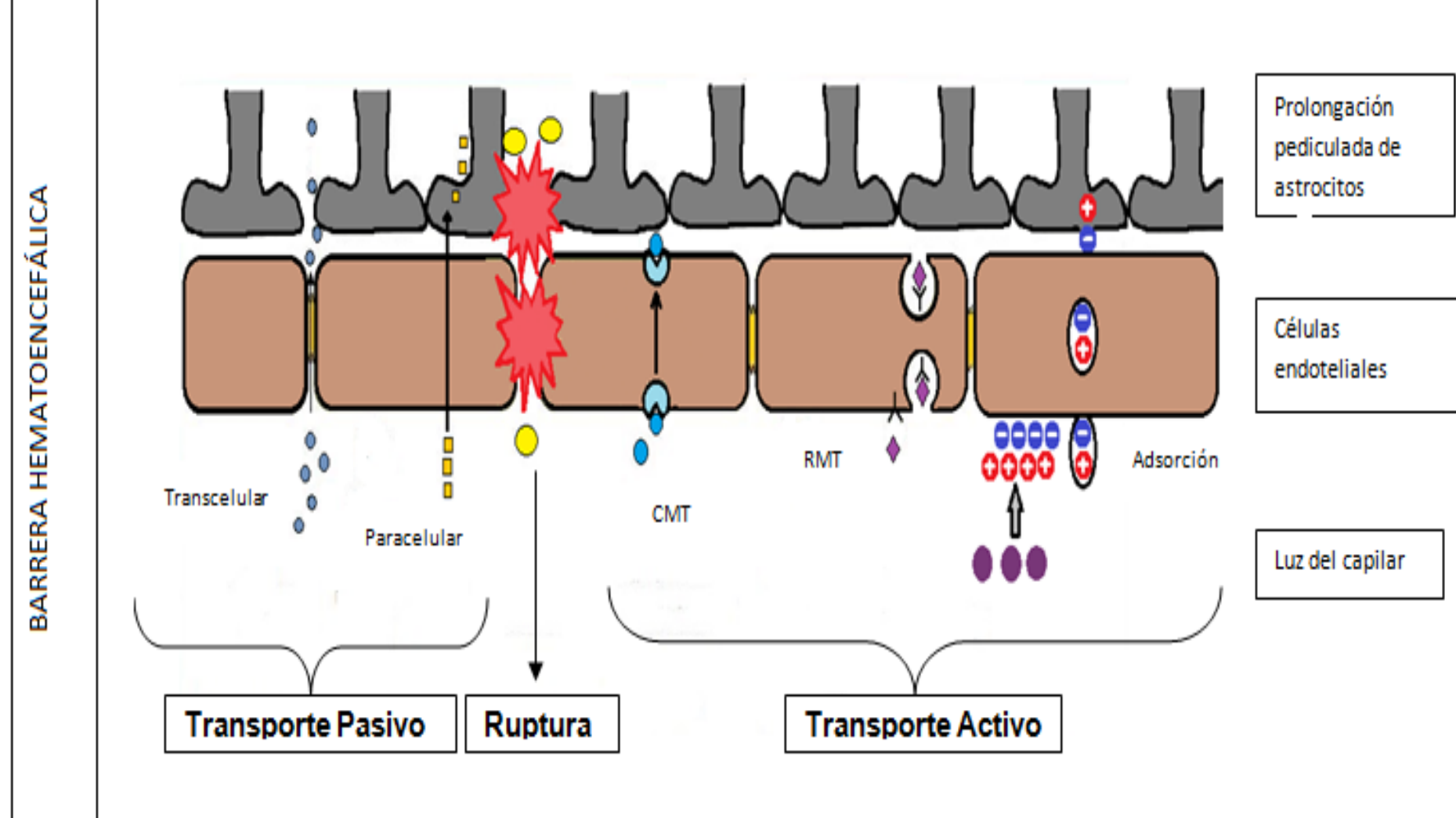
NANOPARTÍCULAS FUNCIONALIZADAS PARA FAVORECER SU PASO A TRAVÉS DE LA BHE ENFOCADO EN EL GLIOMA

Carlos Hernández Garrido

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

INTRODUCCIÓN

Mecanismos de transporte a través de la BHE



Nanopartículas

- Son sistemas coloidales de tamaño inferior a una micra y generalmente de naturaleza polimérica
- Funcionalización: incorporar distintas moléculas en la superficie de la nanopartícula para hacerla selectiva a una diana.

Barrera hematoencefálica

- Es la superficie de contacto que separa la sangre y el encéfalo
- Funciones
 - Proteger al cerebro de compuestos circulantes en la sangre
 - Permitir transporte selectivo de moléculas hacia el cerebro mediante mecanismos de transporte muy específicos.
 - Metabolizar elementos de la sangre

Glioma

- Grupo heterogéneo de tumores que se desarrollan en las células gliales del Sistema Nervioso Central

OBJETIVOS

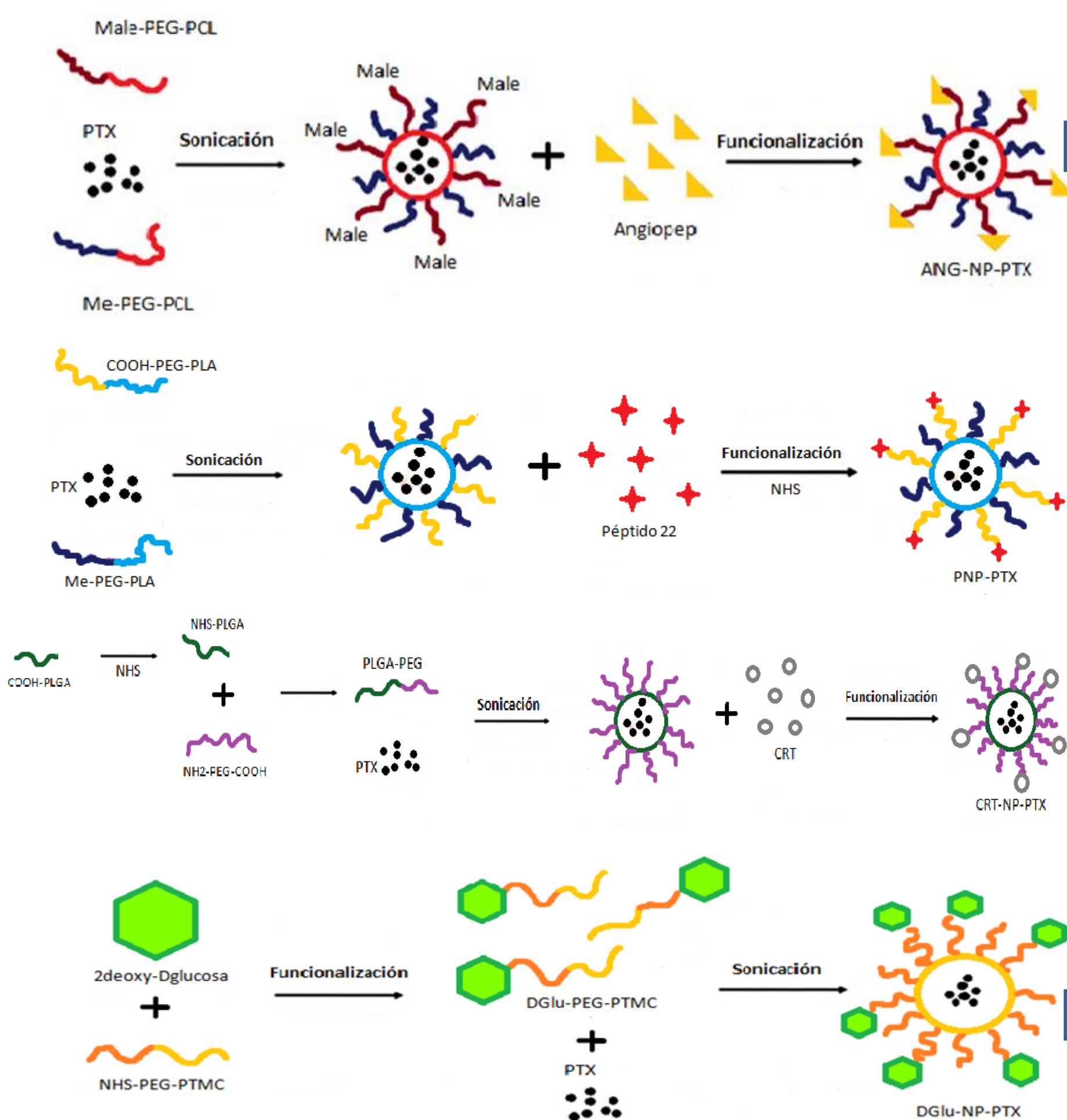
- Comparar diferentes estrategias seleccionadas para funcionalizar nanopartículas en el tratamiento de glioma.
- La estrategia más adecuada será la que permita atravesar más eficazmente la barrera hematoencefálica y alcanzar de forma más selectiva el tejido tumoral en el cerebro

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión bibliográfica empleando distintas bases de datos como PubMed, ScienceDirect, Google académico y Bucea. La búsqueda se realizó fundamentalmente en inglés con términos como: “Nanoparticles BBB”, “Blood-Brain Barrier”, “Dual targeting nanoparticles” o “Glioma nanoparticles therapy”.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Elaboración y caracterización de las nanopartículas



Paso a través de BHE y selectividad hacia el tumor

LRP

Angiopep es un péptido que actúa como ligando de LRP, receptor sobreexpresado en BHE y en ciertas líneas celulares de glioma.

LDLR

P-22 ha sido optimizado para mostrar especial afinidad por el receptor LDLR, muy presente en BHE y glioma. Presenta bajo peso molecular, estabilidad, y poca inmunogenicidad.

Tf-TfR

CRT es un péptido cíclico capaz de imitar al hierro y unirse al complejo que forma la transferrina con el receptor de transferrina.

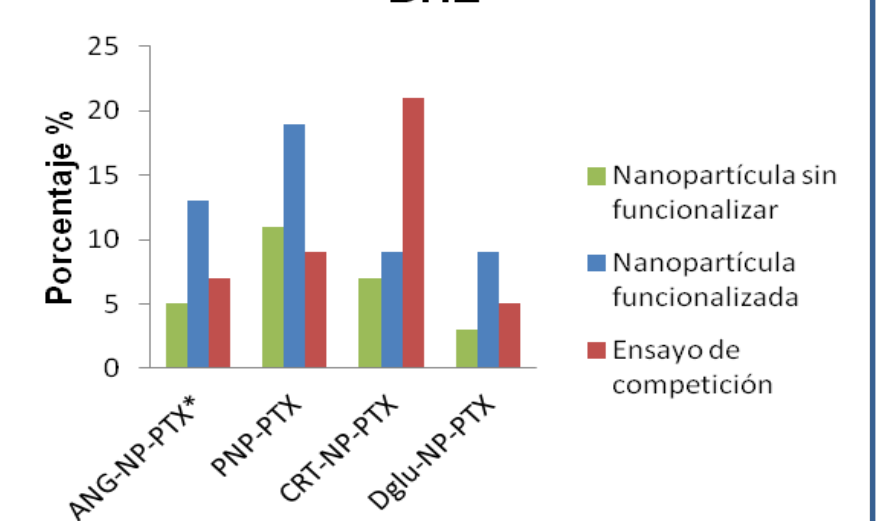
GLUT

El receptor GLUT, de glucosa endógena, está muy expresado en BHE y tumor ya que necesita energía para proliferar. Dglucosa es capaz de unirse a este receptor para entrar en el tumor.

Ensayos realizados *in vitro*

1

Ratio de transporte a través de BHE



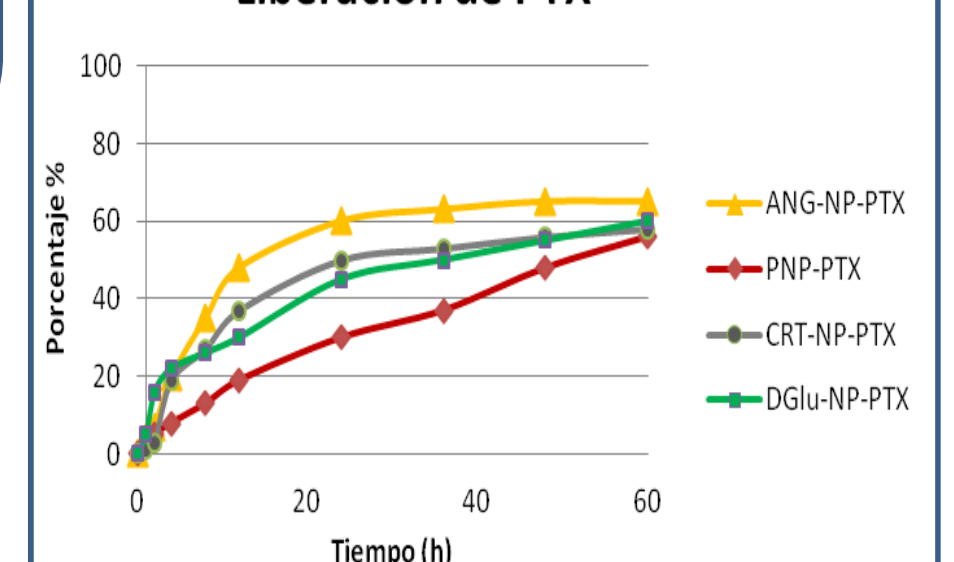
2

Internalización de nanopartículas en células tumorales

Se compara la emisión de fluorescencia de células tratadas con NP funcionalizadas contra NP sin funcionalizar. Todas las células tratadas con NP funcionalizadas aumentan la emisión de fluorescencia, especialmente CRT-NP-PTX en presencia de transferrina.

3

Liberación de PTX



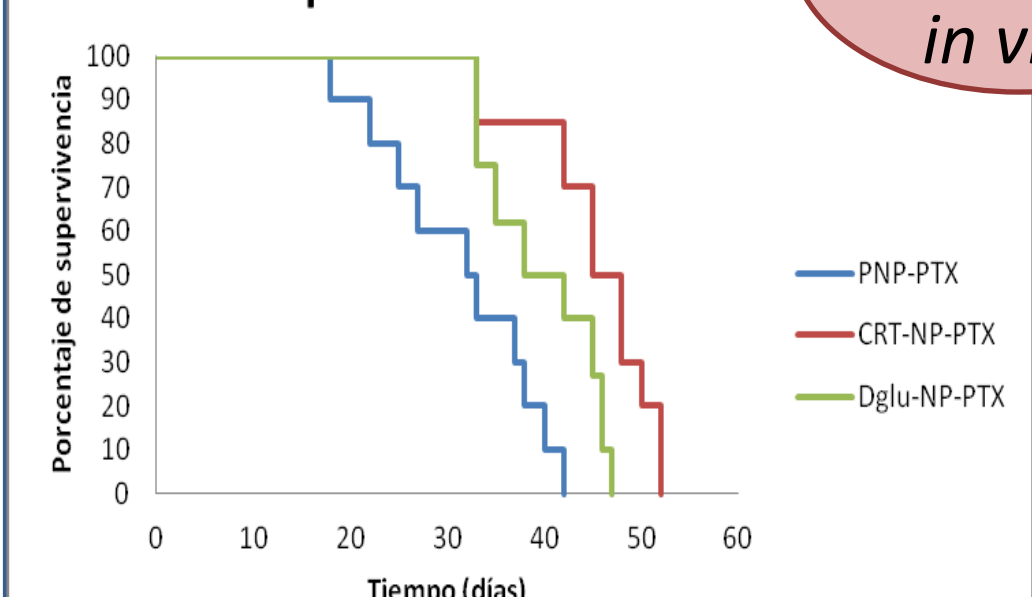
4

Viabilidad celular en el tumor

• Se hacen pasar NP a través de un modelo de BHE y posteriormente se ponen en contacto con células tumorales: **ANG-NP-PTX** disminuye la viabilidad de 59% a 48%. **Dglu-NP-PTX** disminuye la viabilidad de 75% a 50%
• **CRT-NP-PTX** disminuye en gran medida la viabilidad con Tf en el medio sin usar el modelo de BHE

5

Supervivencia en ratones



Ensayo realizado *in vivo*

CONCLUSIÓN

- Las nanopartículas funcionalizadas con CRT-NP-PTX han demostrado ser el sistema que más eficazmente atraviesa la BHE con una mayor internalización en células tumorales
- La funcionalización de nanopartículas constituye una estrategia muy prometedora en el tratamiento de los gliomas al conseguir concentraciones terapéuticas de fármaco en el lugar de acción y permitir disminuir los efectos adversos derivados de los tratamientos antineoplásicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Milojkovic Kerklaan B, van Tellingen O, Huitema A, Beijnen J, Boogerd W, Schellens J et al. Strategies to target drugs to gliomas and CNS metastases of solid tumors. Journal of Neurology. 2015;263(3):428-440
2. Xin H, Jiang X, Gu J, Sha X, Chen L, Law K et al. Angiopep-conjugated poly (ethylene glycol)-co-poly(ε-caprolactone) nanoparticles as dual-targeting drug delivery system for brain glioma. Biomaterials. 2011;32(18):4293-4305.
3. Zhang B, Sun X, Mei H, Wang Y, Liao Z, Chen J et al. LDLR-mediated peptide-22-conjugated nanoparticles for dual-targeting therapy of brain glioma. Biomaterials. 2013;34(36):9171-9182
4. Kang T, Jiang M, Jiang D, Feng X, Yao J, Song Q et al. Enhancing Glioblastoma-Specific Penetration by Functionalization of Nanoparticles with an Iron-Mimic Peptide Targeting Transferrin/Transferrin Receptor Complex. Mol Pharmaceutics. 2015;12(8):2947-2961
5. Jiang X, Xin H, Ren Q, Gu J, Zhu L, Du F et al. Nanoparticles of 2-deoxy-d-glucose functionalized poly(ethylene glycol)-co-poly(trimethylene carbonate) for dual-targeted drug delivery in glioma treatment. Biomaterials. 2014;35(1):518-529